Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. F. Schleyer

Quantitative Untersuchungen über die Bromausscheidung im Urin nach Einnahme bromhaltiger Schlafmittel

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität Marburg

vorgelegt von

Gislint Schrinner

aus Oranienburg

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. F. Schleyer

Quantitative Untersuchungen über die Bromausscheidung im Urin nach Einnahme bromhaltiger Schlafmittel

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität Marburg

vorgelegt von

Gislint Schrinner

aus Oranienburg

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 26.6.1969

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr.rer nat. I. Karlson

Referent: Prof.Dr.med. F. Schleyer

Korreferenten: Prof.Dr.med. Dr.med.cent.habil. H.Heuser

Prof.Dr.med. W. Schmid

Inhalt

	Seite
1. Fragestellung und Literatur	1
2. Eigene Untersuchungen	9
a) Methodik und Vorversuche	9
b) Ergebnisse	15
c) Besprechung	18
3. Zusammenfassung	20
4. Literatur	21

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534924_0033

1. Fragestellung und Literatur

Schlafmittel, die Harnstoffderivate mit einem Bromatom in α-Stellung sind, haben in den letzten Jahren in ständig steigendem Maße toxikologische Bedeutung erlangt. Die wichtigsten Vertreter dieser Bromacylcarbamide sind die Monoureide

Carbromal (Bromdiäthylacetylharnstoff)
ADALIN $H_2N \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CBr(C_2H_5)_2$,

Bromisoval (α-Bromisovalerianylharnstoff)
BROMURAL $H_2N \cdot CO \cdot NH \cdot CO \cdot CHBrCH(CH_3)_2$.

Sie gelten als leichte Schlafmittel, die bei normaler Dosierung (0.5 bis 1.5 g als Einzeldosis) so gut wie keine Nebenwirkungen haben. Lediglich nach Carbromal sind bisher einige Fälle von Purpura beobachtet worden (KUSCHINSKY/LÜLLMANN).

Die bromhaltigen Ureide scheinen nach der Literatur der letzten 10 Jahre wesentlich toxischer zu sein, als allgemein angenommen wird. Im Gegensatz zu den rezeptpflichtigen Barbituraten können die bromhaltigen Schlafmittel frei verkauft werden. Sie wurden daher häufig für Selbstmordversuche benutzt. Durch sehr hohe Dosen oder durch zusätzliche Aufnahme weiterer Gifte ist es dabei wiederholt zu tödlichen Vergiftungen gekommen. Wie bei vielen anderen Medikamenten führt die regelmäßige Einnahme

dieser Schlafmittel oft zur Sucht. Bei jahrelangem Abusus kommt es leicht zu einer chronischen Bromvergiftung.

Die vorliegende Untersuchung hatte zum Ziel, durch quantitative Bestimmung der Bromkonzentration im Harn nach oraler Aufnahme therapeutischer Dosen von Carbromal und Bromisoval Zusammenhänge zwischen Aufnahme und Ausscheidung zu untersuchen. Sollten sich regelmäßige Zusammenhänge zwischen Medikamentenaufnahme und renaler Bromausscheidung ergeben, so wäre damit ein Weg gefunden, über die Höhe des Bromspiegels auf eine bestimmte Dosis Rückschlüsse ziehen zu können.-

Carbromal und Bromisoval sind seit über 50 Jahren im Gebrauch. Die zunehmende Zahl von Vergiftungen mit bromhaltigen Ureiden war der Anlaß, daß dem Studium von Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung dieser Medikamente große Aufmerksamkeit gewidmet wurde.

Nach EDLER wird nach 7tägiger Aufnahme von 1 g ADALIN/die und gleichzeitiger Gabe von 8 g NaCl/die noch nach 12 Tagen organisch gebundenes Brom ausgeschieden, während der Nachweis von Bromid im Urin noch nach 26 Tagen deutlich positiv ausfällt. Er fand bei seinen Untersuchungen, daß 86 % des aufgenommenen Broms als Bromid renal ausgeschieden werden.

STEEL und JOHNSTONE beschreiben den Fall einer Patientin, die über 10 Jahre hinweg regelmäßig ein carbro-

malhaltiges Präparat einnahm, süchtig war und an Carbromal-intoxikation starb. Bei ihr wurden Bromidkonzentrationen von 132 mg/100 ml Blut, 110 mg/100 ml Urin und 105 mg/100 ml Zerebrospinalflüssigkeit gefunden.

Aus der Göttinger Psychiatrischen Universitätsklinik berichtete BASTIAN über 32 Fälle von chronischer Bromintoxikation im Zeitraum von 8 Jahren. Die Serum- und Harnuntersuchungen ergaben sehr hohe Bromwerte. Alle Vergiftungen waren von Bewußtseinstrübungen begleitet, andere Symptome variierten. Nach BASTIAN ist ohne entsprechende Angaben des Patienten oder chemisch-toxikologische Untersuchungen von Körperflüssigkeiten die Diagnose einer Carbromal- oder Bromisovalvergiftung wegen der sehr unterschiedlichen Symptomatik nur schwierig zu stellen. Das EEG liefert gute Hinweise auf eine Bromvergiftung, da bei ihr die Hirnaktion verlangsamt ist.

JAMES beobachtete in der Psychiatrischen Klinik von Victoria in einer Zeit von nur 2 Monaten sogar 15 Fälle, die einen sehr hohen Bromspiegel im Serum aufwiesen. Von diesen Patienten sind zwischen 6 und 30 Tabletten Carbromal/Bromvaleton pro Tag eingenommen worden.

STEGER berichtete aus seinem Münchner Material von einer akuten Carbromalvergiftung mit 45 Tabletten ADALIN (0.5 g). Durch Intensivtherapie gelang es, die Patientin zu retten, doch sie war erst nach 8 Tagen ansprechbar, zeigte aber immer noch Verwirrtheitszustände und hatte Wahnvorstellungen.

Auch BOYLES und MARTIN weisen auf die Gefahr einer Langzeitanwendung von Carbromal hin. Sie machen darauf aufmerksam, daß bei Kombinationspräparaten (Carbromal plus starkes Hypnotikum) unbedingt die in dem Medikament enthaltene Carbromal-Menge beachtet werden muß, da das im Körper abgespaltene Bromid wesentlich langsamer als z.B. das Hypnotikum Pentobarbital eliminiert wird.

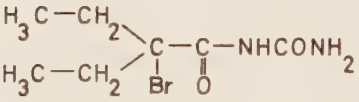
In einer Untersuchung über die unterschiedliche Symptomatik von Bromid- und Bromisovalvergiftungen fand HARENKO in Übereinstimmung mit früheren klinischen Beobachtungen, daß bei der Symptomatologie der Bromisovalintoxikation in den meisten Fällen neurologische Symptome, schwerere Formen von Ataxie und Tremor, Nystagmus, gesteigerte Sehnenreflexe, fehlende, verminderte, leicht erschöpfbare oder auch stärkere Abdominalreflexe, andauernde Sehschwierigkeiten, paroxysmale Störungen im EEG und Anämie im Vordergrund stehen, während bei der Vergiftung mit anorganischem Bromid seltener neurologische Symptome zu beobachten sind, Ataxie und Tremor nicht so schwere Formen annehmen, die Sehnenreflexe vermindert sind, eine Sehbehinderung nur zeitweilig auftritt und paroxysmale und fokale Störungen im EEG sehr selten sind. Bei beiden Vergiftungen kommt es zu psychischen Störungen, von einfachen Bewußtseinstrübungen bis zu psychotischen Syndromen mit Delir.

20 g Bromdiäthylacetylcarbamid werden als letale Dosis angegeben. Von dieser mittleren Dosis sind jedoch häufig

Abweichungen zu beobachten. Nach 18 Tabletten Carbromal (= 9 g) wurde 30 Stunden Dauerschlaf mit stark verminderten Reflexen beobachtet. Andererseits kam es in Fällen mit über 20 g ADALIN, oral aufgenommen, nur zu Bewußtseinstrübungen ohne Bewußtlosigkeit bei normalen Reflexen. Diese verschiedenartigen Wirkungen können dadurch zustande kommen, daß bei längerem Gebrauch dieser Medikamente Gewöhnung eintritt. BLUMBERG und NELP untersuchten mit Hilfe von radioaktiv markiertem Br^{82}, wie sich das Bromid im Körper verteilt. Sie stellten fest, daß ein Teil des Chlorids im Organismus durch Bromid ersetzt wird, jedoch das Bromid in leicht austauschbarer Form vorliegt. Es wird kein Bromid in Geweben gespeichert, die es nur langsam wieder abgeben würden. Durch Behandlung mit Kochsalzinfusionen und Diuretika wird das Bromid schnell wieder ausgeschieden. Die Autoren geben die biologische Halbwertzeit mit 2-4 Tagen an.

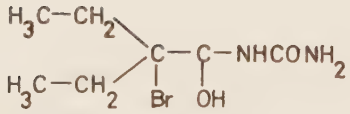
Obwohl die hier beschriebenen leichten Schlafmittel schon lange im Handel sind, und zahlreiche Intoxikationen beobachtet wurden, war es lange Zeit nicht möglich, durch eine Harnanalyse den Beweis einer ADALIN-Aufnahme zu führen. Im Magen- und zum Teil auch im Duodenalinhalt gelang der Nachweis von unverändertem, noch nicht resorbiertem ADALIN. G. SCHMIDT beschreibt ein Abbauprodukt, das er nach oraler ADALIN-Aufnahme im Harn isoliert und als α-Äthyl-α-Oxybuttersäure identifiziert hat. Nach therapeutischer Do-

sierung von ADALIN soll es in Spuren, nach Vergiftungen mit dem Medikament in größeren Mengen auftreten. CURRY hat aus dem Darminhalt einer Frau, die ein Carbromal enthaltendes Kombinationspräparat eingenommen hatte, als Abbauprodukt Diäthylacetylharnstoff isoliert, der mit dem von TAMMINEN und ALHA (1959) gefundenen 2-Äthyl-butyryl-harnstoff identisch ist. Auch BUTLER hat unter Verwendung von C^{14}-markiertem Carbromal über den Carbromalstoffwechsel gearbeitet. Neben dem oben erwähnten Metaboliten fand er einen bisher in der Literatur noch nicht beschriebenen zweiten, 2-Brom-2-äthyl-3-hydroxybutyrylharnstoff ("Hydroxycarbromal"), s. das Formelbild.



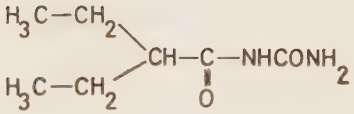
CARBROMAL

(2-Brom-2-äthyl-butyrylharnstoff)



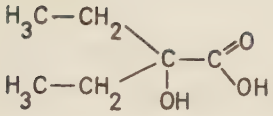
„Hydroxycarbromal"

(2-Brom-2-äthyl-3-hydroxy-butyrylharnstoff)



2-Äthyl-butyrylharnstoff

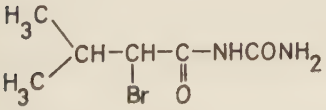
(Diäthylacetylharnstoff)



2-Äthyl-2-hydroxy-buttersäure

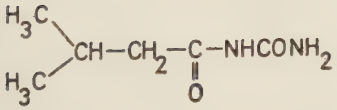
(α-Äthyl-α-Oxybuttersäure)

Der Abbau von Bromisoval wurde ebenfalls untersucht. TAMMINEN und ALHA (1961) fanden als Stoffwechselprodukt von Bromisoval 3-Methylbutyrylharnstoff. Über die Debromierung von α-Bromacylharnstoff in vivo berichtet NARAFU. Ihm gelang es, als Abbauprodukt von Bromisoval 3-Methylacetylharnstoff kristallin zu isolieren. Als Metaboliten von Carbromal identifizierte er 2-Äthylbutyrylharnstoff.



BROMISOVAL

(2-Brom-3-methyl-butyrylharnstoff)



3-Methylbutyrylharnstoff

(3-Methylacetylharnstoff)

Nach ALHA handelt es sich bei den nach Bromisoval- und Carbromalvergiftungen gefundenen bromfreien Verbindungen nicht, wie bisher angenommen, um echte Metaboliten, sondern um Verunreinigungen aus dem Herstellungsverfahren. Er mißt diesen Beimengungen eine Bedeutung insofern zu, als sie die sehr schwierige Identifizierung dieser Medikamente erleichtern. Zu seinen Untersuchungen wurde er angeregt, weil er in der Literatur keinen Hinweis fand, wie und wo im Organismus dehalogeniert wird. Inzwischen sind Arbeiten von JINDRA, SLÁMOVÁ, SIPAL und KEMENYOVÁ sowie von SCHMID, KUNZ und SIESS erschienen. Demnach kann mit großer Sicherheit angenommen werden, daß das Brom in den Mikrosomen der Leber abgespalten wird.

2. Eigene Untersuchungen

a) Methodik und Vorversuche

Es gibt eine ganze Reihe von Analysenvorschriften zur quantitativen Bestimmung von Brom und Bromid. Die Untersuchung von Gewebsteilen und Körperflüssigkeiten erfordert aber in jedem Falle vorher die Zerstörung der organischen Substanz. Da die meisten Aufschlußverfahren auf nassem Wege mit oxydierenden Säuregemischen vor sich gehen, fällt das Brom in elementarer Form an, und es besteht die Gefahr, daß es aus dem Untersuchungsmaterial abgetrieben wird, es sei denn, der Aufschluß wird in einer völlig geschlossenen Apparatur vorgenommen (LEIPERT und WATZLAWEK). Will man eine derartige, komplizierte Apparatur vermeiden, so muß im basischen Milieu verascht werden, damit ein Bromverlust vermieden wird (KISSER).

Daneben bestehen mehrere Möglichkeiten, Spaltprodukte der aufgenommenen Medikamente oder in günstig gelagerten Fällen auch chemisch unveränderte Pharmaka direkt aus Körperflüssigkeiten oder Geweben abzutrennen und spektralfotometrisch oder papier- bzw. dünnschichtchromatografisch nachzuweisen. Es sei in diesem Zusammenhang auf die Arbeiten von VIDIC; MACHATA; LINDFORS und RUOHONEN sowie BÄUMLER und RIPPSTEIN hingewiesen.

Die Goldchloridmethode von PAUL, KNOUSE und ROUTH, bei der der Bromgehalt spektralfotometrisch durch Umwandlung

von Goldchlorid in Goldbromid bestimmt wird, gab völlig unzureichende Ergebnisse und erfaßt nur das ionogen vorliegende Brom.

Auch die von KAPLAN und SCHNERP verbesserte Methode nach VAN DER MEULEN, die für die Erfassung physiologischer Mengen Brom in Organen und Körperflüssigkeiten bestimmt ist, wurde wegen ihres extrem hohen Zeit- und Chemikalienbedarfes nach kurzer Erprobung wieder fallengelassen.

Bei einigen Verfahren wird das nach Veraschen im mineralischen Rückstand vorhandene Bromid an Fluorescein oder Phenolrot addiert. Die neuentstandenen Farbstoffe Eosin und Bromphenolblau haben ein anderes Absorptionsmaximum als die Ausgangsfarbstoffe und sind so einem spektralfotometrischen Analysenverfahren zugänglich. KISSER gibt eine ausgezeichnete Analysenvorschrift unter Verwendung von Phenolrot an, doch ist das LAMBERT-BEER'sche Gesetz im Bereich von 20-150 µg Bromid (berechnet als KBr) nicht streng erfüllt (die Eichkurve ist keine Gerade).

Versuche mit dem apparativ und zeitlich wesentlich aufwendigeren Verfahren nach LEIPERT und WATZLAWEK brachten dagegen gut reproduzierbare Ergebnisse. Bei dieser Methode wird das Untersuchungsmaterial (Urin oder Bluthämolysat) in heißer Chromschwefelsäure naß verascht. Die gasförmigen Oxydationsprodukte Kohlendioxyd, Chlor und Brom werden durch eine Vorlage mit Natronlauge gesaugt und dort absorbiert. Es entstehen nebeneinander Karbonat, Hypochlorit und Hypobromit. Die Unterchlorige

Säure wird durch Zusatz einer ausreichenden Menge Borsäure in Freiheit gesetzt und oxydiert dann bei einer Temperatur von 80-90°C (Einstellen in ein siedendes Wasserbad) das Hypobromit zu Bromat. Der Überschuß an Unterchloriger Säure wird durch Aufkochen mit Natriumformiat zerstört. Der Bromatgehalt der Lösung kann dann mit n/100 Thiosulfat gegen Jod/Stärke als Indikator titriert werden. Ein Zusatz von Ammoniummolybdat, das als Katalysator wirkt, beschleunigt die Reaktion und garantiert einen scharfen Endpunkt.

Experimenteller Teil

Die Analysenvorschrift von LEIPERT und WATZLAWEK wurde weitgehend übernommen, die Analysenapparatur aber geändert (Abb.1).

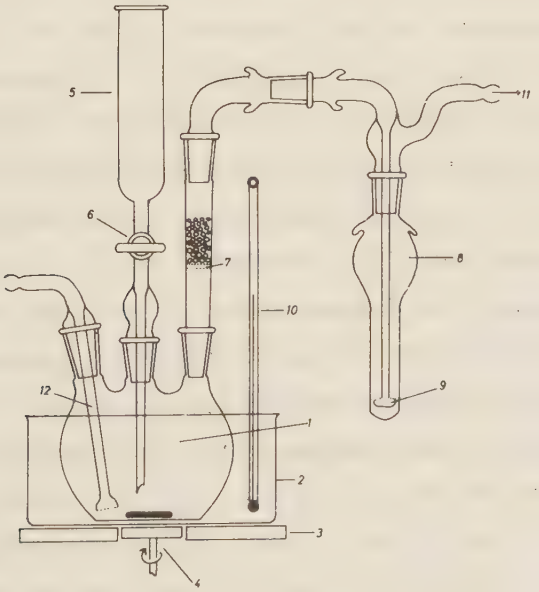


Abb.1. Analysenapparatur. 1 Oxydationskolben; 2 Heizbad; 3 Heizplatte; 4 Magnetrührer; 5 Tropftrichter; 6 Einlaufhahn; 7 Sinterplatte; 8 Vorlage; 9 Fritte; 10 Thermometer; 11 zur Pumpe; 12 Luftzutritt

Als Material wurde Urin verwendet. Der Oxydationskolben (1) der Analysenapparatur wird mit 100 ml Silbersulfat-Schwefelsäure beschickt und kurz erwärmt. Dann werden 3-5 ml Chromsäure zugegeben. Alle Schliffe, die mit Chromsäure in Berührung kommen können, werden mit konzentrierter H_2SO_4 benetzt. Der Oxydationskolben taucht in ein Paraffinbad (2), das auf 100°C angeheizt wird. Die Vorlage (8) wird mit 3 ml n NaOH und 7 ml Aqua bidest. beschickt, mit dem Oxydationskolben verbunden und bei(11) an eine Wasserstrahlpumpe so angeschlossen, daß durch die Apparatur ein gereinigter Luftstrom von etwa 2 Blasen je Sekunde gesaugt wird. 5 ml Urin werden in den Tropftrichter (5) pipettiert und so langsam in die Säure getropft, daß das sich reichlich bildende Kohlendioxyd glatt abgesaugt werden kann. Es darf zu keinem Überdruck in der Apparatur kommen. Wenn der gesamte Harn verbraucht ist, muß der Tropftrichter gut nachgespült werden (2mal mit je 3 ml Aqua bidest.). Danach wird der Blasenstrom gedrosselt und die Heizbadtemperatur mit Hilfe eines Energiereglers langsam auf 130°C gesteigert. Diese Temperatur soll nach Ablauf von 1 Stunde erreicht sein und soll dann 30 min lang auf dieser Höhe gehalten werden. Darauf wird belüftet und die Vorlage von der Apparatur abgenommen.

Zur eigentlichen Brombestimmung in der Vorlage wird das Reaktionsgemisch mit 0.5 g NaCl und 1 g Borsäure versetzt und 10 min in ein kochendes Wasserbad gestellt. Der Inhalt wird dann in einen 50 ml-Erlenmeyerkolben gespült,

2 ml Formiatlösung werden hinzugefügt, und 5 min lang wird gekocht. Nach dem Abkühlen werden einige Körnchen festes Kaliumjodid, 1-2 Tropfen Molybdatlösung, einige Tropfen Stärkelösung und 3 ml 2n HCl hinzugegeben. Danach wird mit 0.01n Thiosulfat bis farblos titriert.

Falls sich vor der Säurezugabe bereits eine Blaufärbung zeigt (unvollständige Zerstörung von Hypochlorit), wird noch vor dem Ansäuern mit Thiosulfat bis farblos titriert, dann angesäuert und wieder bis farblos titriert. Bei der Berechnung darf der Verbrauch an Thiosulfat vor dem Ansäuern des Reaktionsansatzes nicht angerechnet werden.

Berechnung:

1 ml verbrauchter 0.01n Thiosulfatlösung entspricht 133.2 µg Brom.

Reagentien:

1. Chromsäure: 250 g Chromtrioxyd (Merck 229) werden in 150 ml Wasser (Aqua bidest.) gelöst. Durch die Lösung wird 2 Std lang ein lebhafter, mit NaOH gewaschener Luftstrom gesaugt.

2. Silbersulfat-Schwefelsäure: In einem 2-Liter-Kolben werden 20 g Silbersulfat (Merck 1534) in 1000 ml konz. H_2SO_4 (Merck 731) gelöst, 3 ml Chromsäure zugesetzt, auf 120-130°C erhitzt und 2 Std lang durchlüftet wie oben beschrieben.

3. Borsäure (Merck 165).

4. NaCl, fest und gesättigte Lösung: Es wird gereinigt, indem in eine gesättigte Lösung HCl-Gas eingeleitet wird. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und über festem NaOH getrocknet.

5. 1n NaOH aus **FIXANAL** (Riedel-de Haën).

6. Natriumformiat (Merck 6444), 10%ige Lösung.

7. Ammoniummolybdat (Merck 1182), 2%ige Lösung.

8. Kaliumjodid (Merck 5043).

9. 0.01n Thiosulfat (FIXANAL, Riedel-de Haën).

10. 2n Salzsäure (FIXANAL, Riedel-de Haën).

Versuche

Um die Frage zu untersuchen, ob nach einmaliger oraler Aufnahme einer therapeutischen Menge Carbromal bzw. Bromisoval die Bromausscheidung durch den Harn zeitlich quantitativ verfolgt werden kann, mußten Probanden gefunden werden, die - möglichst über Monate - keine bromhaltigen Medikamente eingenommen hatten. Geringe Bromspiegel im Bereich von etwa 50 bis 500 µg/100 ml Urin werden häufig bei nicht bromexponierten Probanden gefunden. Sie stammen mit Sicherheit aus der aufgenommenen Nahrung (Meersalz, Fische, Konservierungsmittel). Von jedem Probanden wurden mehrere Brombestimmungen vor Versuchsbeginn gemacht. Dabei wurden alle Personen ausgeschieden, deren Bromspiegel über 0.5 mg/100 ml lag.

Die ausgewählten Versuchspersonen erhielten eine einmalige orale Dosis von 4 Tabletten ADALIN (=2.0 g Carbromal) oder BROMURAL (= 1.2 g Bromisoval) um 20 Uhr. Es wurde zunächst davon ausgegangen, daß nach einmaliger Aufnahme das Medikament nach 24 bis 48 Stunden vollständig in irgend einer Form wieder ausgeschieden ist. Deshalb wurde im ersten Versuch mit 4 Tabletten ADALIN, eingenommen um 20 Uhr, der Urin um 23, 2, 5, 8, 11, 16, 20, 24, 8, 12, 16 und 20 Uhr gesammelt, die Gesamtmenge festgelegt und eine Probe zur Untersuchung zurückbehalten. Da das Analysenverfahren einige Zeit beansprucht, wurden die Urinproben auf -30°C tiefgefroren, um einen enzymatischen Abbau oder eine bakterielle Zersetzung unmöglich zu machen.

Bei der Auswertung der Analysenergebnisse stellte sich heraus, daß eine Versuchsdauer von 2 Tagen nicht ausreichte. Deshalb wurde bei den weiteren Untersuchungen der Urin über einen Zeitraum von 3 Tagen im Rhythmus 8, 12, 16 und 20 Uhr entnommen. Bei Stichproben zeigte sich, daß sogar noch nach 4 Wochen deutlich erhöhte Bromspiegel im Harn ermittelt werden konnten.

b) Ergebnisse

Der erste Ausscheidungsversuch mit 4 Tabletten ADALIN (Abb.2) zeigt 20 Stunden nach Aufnahme des Medikamentes einen steilen Anstieg des Urinbromspiegels mit nachfolgendem Absinken. Nach 32 Stunden ist praktisch der Anfangs-

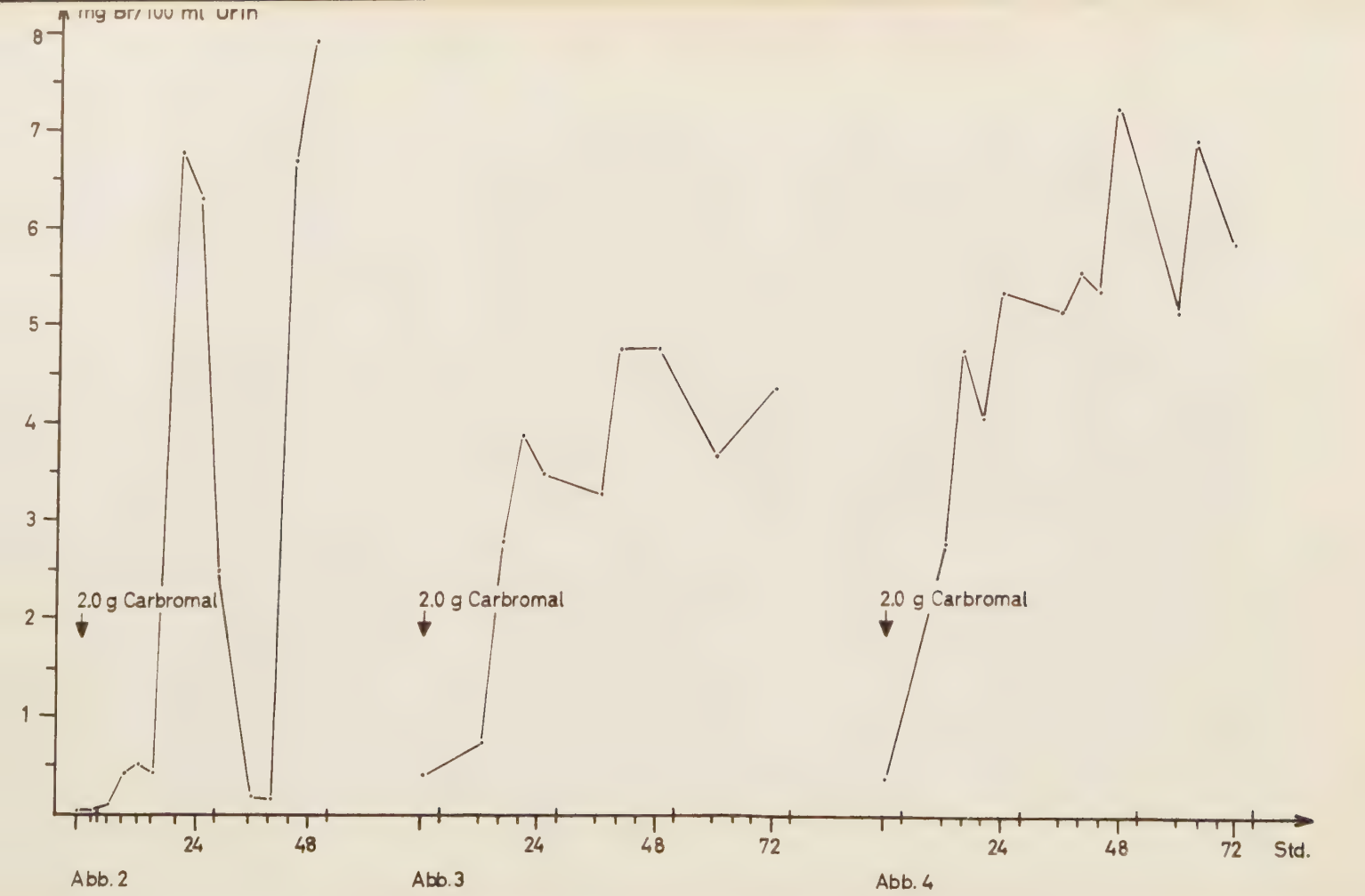


Abb. 2 Abb. 3 Abb. 4

Bromausscheidung nach 4 Tabletten Adalin = 2.0 g Carbromal

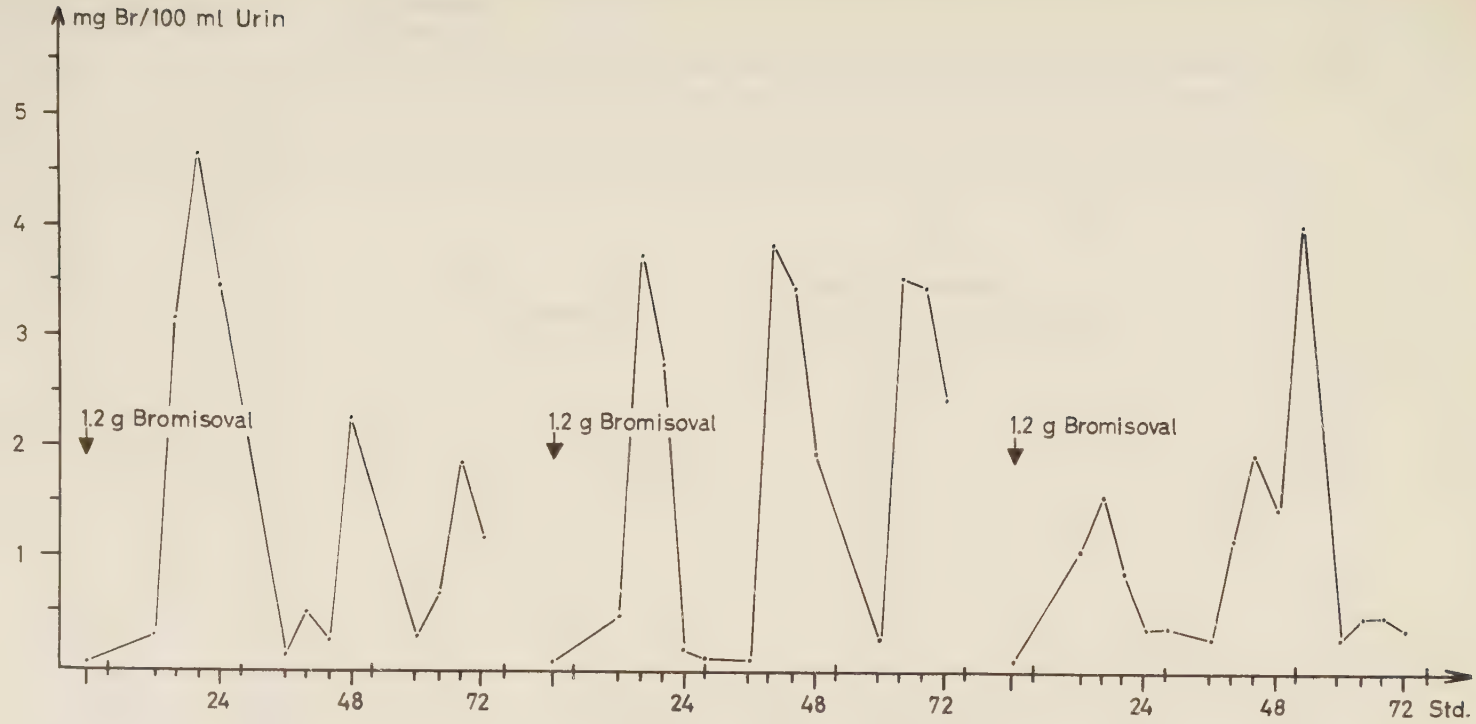


Abb. 5 Abb. 6 Abb. 7

Bromausscheidung nach 4 Tabletten Bromural = 1.2 g Bromisoval

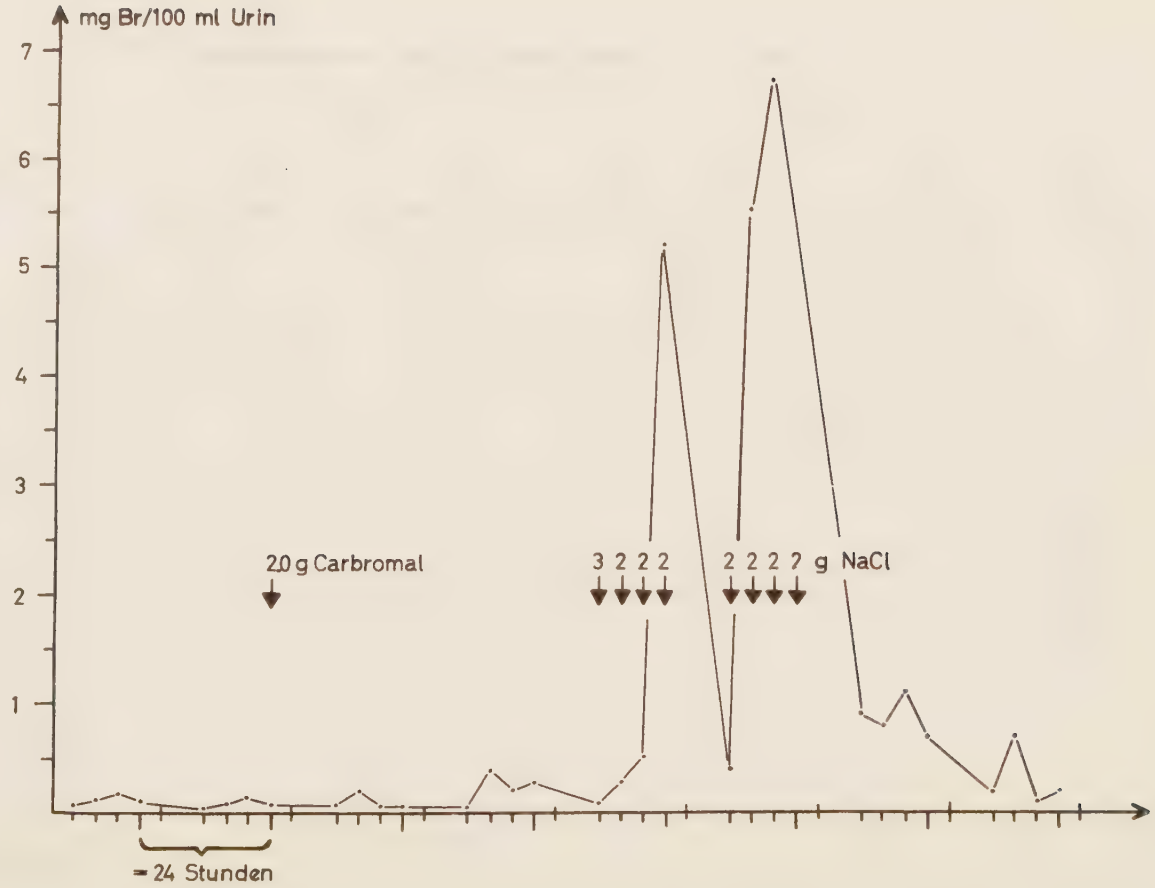


Abb. 8. Bromausscheidung nach 4 Tabletten Adalin = 2.0 g Carbromal

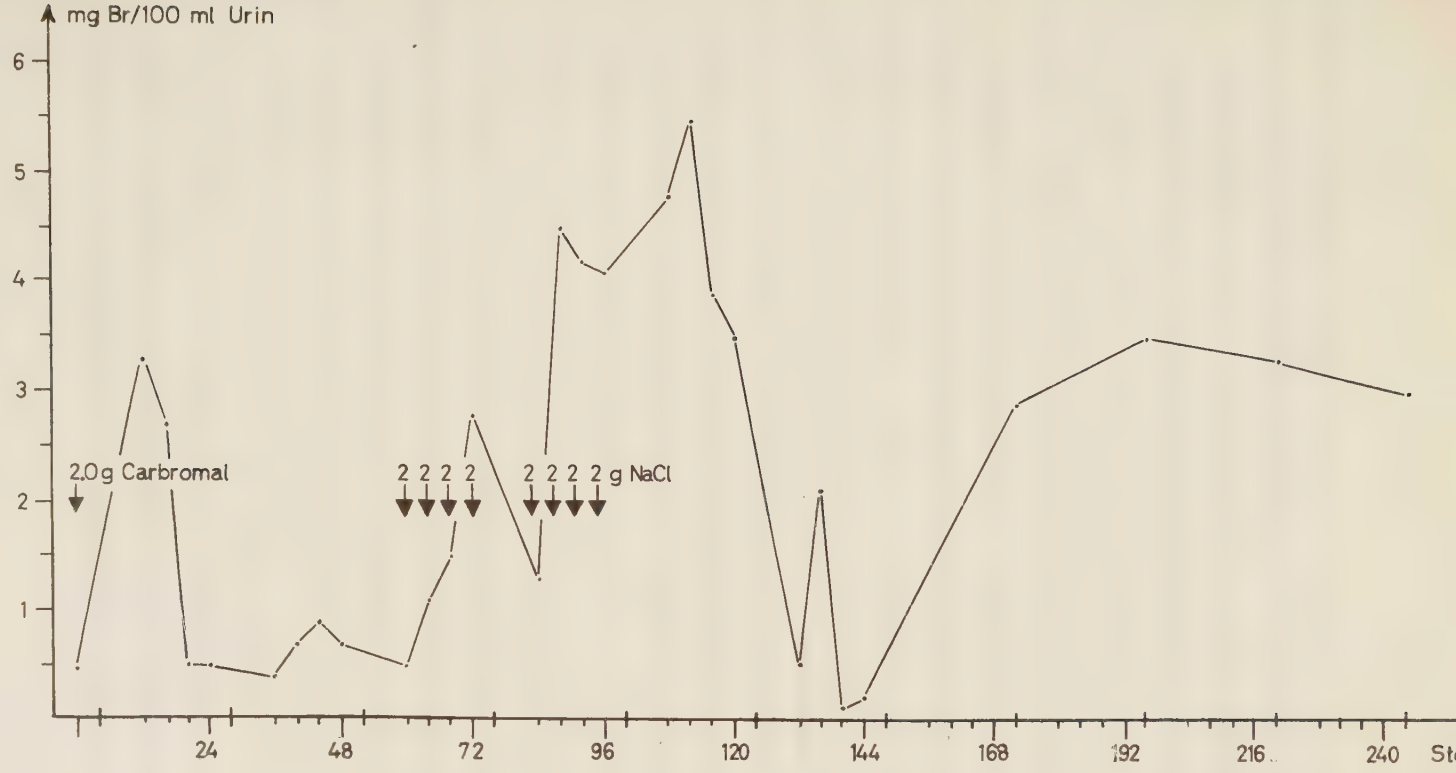


Abb. 9. Bromausscheidung nach 4 Tabletten Adalin = 2.0 g Carbromal

wert wieder erreicht. Zunächst wurde angenommen, daß nach 32 Stunden fast das gesamte Brom ausgeschieden ist. Die Analysen nach 44 und 48 Stunden zeigten jedoch einen erneuten und noch höheren Anstieg der Bromausscheidung.

Beim Betrachten der Kurve fällt auf, daß die Bromausscheidung offensichtlich einem tageszeitlichen Rhythmus unterliegt. Alle weiteren Ausscheidungskurven nach ADALIN (Abb. 3 und 4) und BROMURAL (Abb. 5-7) zeigen bei jeder Versuchsperson ein individuelles Bild. Bei allen aber fällt die Bromausscheidung nachts stark ab, teilweise sogar bis auf die Anfangswerte. Etwa 2 Stunden nach den Hauptmahlzeiten steigen die Bromwerte stark an.

SCHMID, KUNZ und SIESS berichteten über den Fremdstoffabbau in der Leber und stellten dabei fest, daß die Mikrosomen (ein 1954 von BRODIE und AXELROD entdecktes Fermentsystem, das dem endoplasmatischen Retikulum zuzuordnen ist) in der Lage sind, aus aliphatischen und zyklischen Verbindungen Halogen abzuspalten. Mit hoher Wahrscheinlichkeit werden die Bromacylcarbamide ebenfalls in den Mikrosomen debromiert. Das Brom wird ionogen abgespalten und an das Blut abgegeben. Die sehr hohe Abbaurate für Carbromal und Bromisoval (über 97%) und das fast vollständige Fehlen noch bromhaltiger Abbauprodukte im Urin lassen darauf schließen, daß die Debromierung sehr schnell vor sich geht. Bevor das mikrosomale System bekannt war, bezweifelte man eine Spaltung der C-Br-Bindung, da diese Reaktion in vitro nur schwer auszuführen ist. Das iono-

gene Bromid wird mit dem Blut schnell im Körper verteilt, gelangt auch in die Zellen und verdrängt einen Teil des dort vorhandenen Chlorids. Die Rückdiffusion aus dem Gewebe ins Blut kommt langsam wieder in Gang, wenn der Bromspiegel im Blut absinkt und ein hohes Angebot an Chloridionen zur Verfügung steht (BLUMBERG und NELP). Das Absinken der Bromausscheidung während der Nachtzeit und ihr Anstieg nach den Hauptmahlzeiten bestätigt, daß bei erhöhter Kochsalzzufuhr die Bromausscheidungsrate steigt.

Um die Abhängigkeit der Bromausscheidung nach einmaliger oraler Aufnahme einer mittleren Dosis bromhaltiger Ureide von der Kochsalzzufuhr im Versuchszeitraum zu beweisen, wurde eine weitere Versuchsreihe begonnen, bei der kochsalzarme und kochsalzreiche Ernährung in regelmäßigen Zeitabschnitten abwechselten. Bei einem Versuch (Abb. 8) erhielt der Proband 2 Tage lediglich mit Wasser gekochtes Weizengel. Am Abend des zweiten Tages (20 Uhr) wurden 4 Tabletten ADALIN (= 2.0 g Carbromal) eingenommen. Urin wurde wie üblich jeweils um 8, 12, 16 und 20 Uhr gelassen, im Anschluß daran wurde gegessen. Die kochsalzfreie Ernährung wurde weitere 2 Tage fortgeführt und dann jeweils zu den 4 Mahlzeiten 2 g Kochsalz p.a. in Substanz in das Weizengel eingerührt. Nur die erste Kochsalzgabe bestand aus 3 g NaCl, doch diese Menge war unzumutbar und wurde von dem Probanden abgelehnt. Die kochsalzreiche Ernährung wurde 2 weitere

Tage lang gegeben und dann wieder eine kochsalzfreie Periode von 2 Tagen angeschlossen. Abb. 8 zeigt sehr deutlich, daß die Bromausscheidung genau dem Rhythmus der NaCl-Gaben folgt.

Abb. 9 stellt noch einen weiteren Versuch einer wechselnd kochsalzarmen und kochsalzreichen Ernährung dar. Jedoch hatte der Proband vor Versuchsbeginn keine kochsalzfreien Tage eingelegt, so daß am ersten Tag noch eine ziemlich hohe Bromausscheidung festzustellen war. Dann sank sie am 2. Tag und stieg nach Kochsalzaufnahme am 3. und 4. Tag hoch an. Infolge des koch - salzarmen 5. und 6. Tages ging sie erneut zurück. Danach wurde bei normaler Ernährung bis zum 10. Tag der 24 Stunden-Sammelurin analysiert, wobei eine mittlere Bromausscheidung gefunden wurde. Der Versuch (Abb. 9) läßt deutlich erkennen, daß der Proband kochsalzarme (Pudding mit Milch, hartgekochte Eier ohne Salz), nicht aber kochsalzfreie Kost zu sich genommen hat. Die NaCl-Mengen, die sich in Milch und Eiern befinden, reichen schon aus, größere Mengen Bromid gegen Chlorid in den Zellen auszutauschen.

c) Besprechung

Alle Versuche zeigen, daß die Bromausscheidung in weitem Maße nur von der Kochsalzaufnahme abhängt. Es ist nicht möglich, durch die Harnanalyse zu bestimmen, wann

bromhaltige Schlafmittel aufgenommen wurden, und wie groß die Dosis war. Ist der Urinbromspiegel erhöht, so muß eine Bromaufnahme stattgefunden haben, sie kann jedoch mehrere Tage zurückliegen.

Die einzelnen Ausscheidungskurven lassen keine Regelmäßigkeit erkennen, da sie ein Spiegelbild der individuellen Ernährung einzelner Personen sind. Bei dem strengen Diätversuch (Abb. 8) wurde das Brom erst 72 Stunden nach Aufnahme des Medikamentes in nennenswertem Maße im Urin ausgeschieden. Der Proband klagte bis zu diesem Zeitpunkt über Müdigkeit und rauschähnliche Zustände, die sich bis zur Benommenheit steigerten. Der Proband gab an, während dieser Zeit nicht in der Lage gewesen zu sein, einwandfrei Auto zu fahren.

Vor einer regelmäßigen Aufnahme bromhaltiger Schlafmittel oder Sedativa (ABASIN) im Zusammenhang mit einer sogenannten Weizengelkur (Schlankheitskur) muß aus den Erfahrungen bei der Untersuchung der renalen Bromausscheidung nach Aufnahme dieser Medikamente gewarnt werden. Ist die Ernährung sehr arm an Kochsalz (Diät wegen Hypertonus, Nierenschäden, Ulcus ventriculi und duodeni), so kann es bei wiederholter Einnahme bromhaltiger Medikamente ebenfalls zu einer verzögerten Ausscheidung und dadurch zu einer Kumulation von Brom kommen.

3. Zusammenfassung

Durch quantitative Bestimmung der Bromkonzentration im Urin nach Aufnahme therapeutischer Dosen von Carbromal und Bromisoval sollten Zusammenhänge zwischen Aufnahme und Ausscheidung und die Frage untersucht werden, ob aus der Höhe der renalen Ausscheidung Rückschlüsse auf eine bestimmte Dosis gezogen werden können. Es wurde nach der Analysenvorschrift nach LEIPERT und WATZLAWEK gearbeitet, die Apparatur wurde aber etwas abgeändert. Acht Probanden erhielten einmalige Dosen von ADALIN und BROMURAL. Die Urinfraktionen wurden gesammelt und einzeln untersucht. Es zeigte sich, auch auf Grund von Diätversuchen, daß der scheinbar tageszeitliche Rhythmus der Bromausscheidung so gut wie ausschließlich von der Kochsalzaufnahme abhängt. Es ist daher nicht möglich, durch die Harnanalyse zu bestimmen, wann bromhaltige Schlafmittel aufgenommen wurden und wie groß die Dosis war. Die Versuche haben die Berechtigung von Kochsalzgaben bei Bromvergiftungen erneut bestätigt.

4. Literatur

ALHA, A.: Debromination Compounds of Bromisoval and Carbromal in Poisoning. Ann.Med.exp.Fenn. 41, 95, 1963

BÄUMLER, J. und S. RIPPSTEIN: Über den Nachweis von Carbromal und dessen Metaboliten. Arch.Pharm. 296, 301, 1963

BASTIAN, G.: Klinische Beobachtungen bei chronischer Brom-Intoxikation. Arzneimittel-Forsch. 16, 246, 1966

BLUMBERG, A. und W. NELP: Total Body Bromide Excretion in a Case of Prolonged Bromide Intoxication. Helv.Med.Acta 33, 330, 1967

BOYLES, A. und D. MARTIN: Bromism. Brit.Med.J. 4, 806 1967

BUTLER, T.: The Metabolic Fate of Carbromal (2-Bromo-2-Ethyl-Butyrylurea). J.Pharmacol. 143, 23, 1964

CURRY, A.: A Metabolite of 'Carbromal'. Nature 188, 58, 1960

EDLER, W.: Beiträge zum Verhalten des Adalins im Stoffwechsel. Diss. Bonn 1939

HARENKO, A.: On the Differences Between Chronic Bromide and Bromisovalum Intoxications. Acta Neurol.Scand. 43, Suppl.31, 150, 1967

JAMES, J.: Correspondence. Addiction to Hypnotics. Brit.Med.J. 1960, 1504

JINDRA, A., L. SLÁMOVÁ, Z. SIPAL und M. KĚMENYOVÁ: Über die Biotransformation von Carbromal (Adalin)in der Leber. Pharmazie 19, 244, 1964

KAPLAN, D. and J. SCHNERP: Semi-micro Determination of Bromides. Application to Physiological Fluids. Analyt.Chem. 30, 1703, 1958

KISSER, W.: Über den Nachweis und die quantitative Bestimmung bromierter Harnstoffderivate in der Toxikologie. Arch.Toxikol. 22, 404, 1967

KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 2, Stuttgart (Thieme) 1966

LEIPERT, T. und O. WATZLAWEK: Die Bestimmung kleinster Brommengen in biologischen Flüssigkeiten. Z.physiol.Chem. 226, 108, 1934

LINDFORS, R. und A. RUOHONEN: Gerichtstoxikologische Identifizierung von Bromisoval, Karbromal und ihren Entbromungsprodukten unter Verwendung von Infrarotspektroskopie und Dünnschichtchromatographie. Arch.Toxikol. 19, 402, 1962

MACHATA, G.: Dünnschichtchromatographie in der Toxikologie. Mikrochim.Acta 1960, 79

NARAFU, T.: Studies on Debromination of α-Bromacylureides in vivo. I. Debromination of Bromural, Carbromal and Acetylcarbromal. J.Pharm.Soc.Jap. 87, 357, 1967

PAUL, W., R. KNOUSE and J. ROUTH: A Modification of the Gold Bromide Method for Determining Bromides in Blood and Spinal Fluid. J.Amer.Pharmaceut.Ass. 41, 205, 1952

SCHMID, W., W. KUNZ und M. SIESS: Fremdstoffabbau und Organismus. Marburger Universitätsbund, Jahrbuch 1966/67, 381

SCHMIDT, G.: Vorkommen und Ausscheidung von α-Äthyl-α-Oxybuttersäure nach Adalinaufnahme. Arch.exper.Path. 229, 67, 1956

STEEL, M. and J. JOHNSTONE: Addiction to Carbromal. Brit.Med.J. 1959, 118

STEGER, F.: Diagnostische Probleme um ein altbekanntes Schlafmittel: akute Carbromalvergiftung. Fortschr.Med. 83, 969, 1965

TAMMINEN, V. und A. ALHA: 2-Ethylbutyrylurea, a Metabolite of 2-Bromo-2-Ethylbutyrylurea (Carbromal). Soum.Kemistilehti 32, 119, 1959, zit. nach LINDFORS und RUOHONRN; ALHA

TAMMINEN, V. und A. ALHA: 3-Methylbutyrylurea, a Metabolite of 2-Bromo-3-Methyl-Butyrylurea (Bromural). Soum.Kemistilethi 34, 9, 1961, zit. nach LINDFORS und RUOHONEN; ALHA

VIDIC, E.: Papierchromatographische und spektralphotometrische Identifizierung barbitursäurefreier Sedativa, insbesondere von Meprobamat. Arch.Toxikol. 17, 373, 1959

Herrn Professor Dr. med. F. Schleyer danke ich für die Überlassung des Themas, die Arbeitsmöglichkeiten in seinem Institut und seine Beratung bei der Abfassung der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Diplom-Chemiker G. Kamm, der mich bei der Arbeit großzügig unterstützte.

Lebenslauf

Am 29. Januar 1941 wurde ich als drittes Kind des Lehrers Victor Schrinner und seiner Ehefrau Elsa, geb. Büschel, in Oranienburg-Eden geboren.

Von 1947 bis 1955 besuchte ich die Grundschule in Oranienburg-Eden.

Von 1955 bis 1959 war ich Schülerin der Runge-Oberschule in Oranienburg, an der ich am 9.6.1959 die Reifeprüfung bestand.

Nach dem Abitur besuchte ich die "Medizinische Fachschule" in Ostberlin, die ich jedoch nach 2 Semestern verließ, um Zahnheilkunde zu studieren.

Ab November 1960 absolvierte ich den Vorstudienkurs am Diesterweg-Gymnasium in Berlin-Wedding. Dort legte ich am 15.6.1961 die Ergänzungsprüfung zu meinem Reifezeugnis ab.

Erst im Juli 1962 gelang es mir, die Ostzone zu verlassen. Im Wintersemester 1962/63 nahm ich an der Freien Universität Berlin das Studium der Zahnheilkunde auf. Nach 3 Semestern wechselte ich zur Universität Freiburg. Dort bestand ich am 15.2.1966 die zahnärztliche Vorprüfung. Danach studierte ich an der Universität Marburg, wo ich am 17.1.1969 die zahnärztliche Prüfung bestand.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

in Berlin:

Clemens, Eichner, Gauer, Günther, Hehring, v. Herrath, Hielscher, Honerjäger, Jahr, Kirsten, Lautsch, Manecke, Schütte, Schwarz, Stein, Ullrich, Wiemer

in Freiburg:

Antoni, Decker, Fischer, Fleckenstein, Gerlach, Goerttler, Holldorf, Holzer, Kröger, Schreiber, Schumacher, Staubesand, Thoma

in Marburg:

Bommer, Cleve, Gedigk, Hennis, Hering, Heuser, Janke, Korb, Kreutz, Lang, Lehmann-Grube, Mann, Niemeyer, Pantke, Pfütz, Rodeck, Salfeld, Schiff, Schmid, Siegert, Siess, Staib, Strohmeyer, Voss